

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

26 May 1999 (26.05.99)

International application No.

PCT/AT98/00202

Applicant's or agent's file reference

R 34405

International filing date (day/month/year)

26 August 1998 (26.08.98)

Priority date (day/month/year)

28 August 1997 (28.08.97)

Applicant

REDL, Heinz et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
23 March 1999 (23.03.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
\_\_\_\_\_

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

C. Carrié

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN, Helmut  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

Date of mailing (day/month/year) 05 October 1999 (05.10.99)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference R 34405	
International application No. PCT/AT98/00202	International filing date (day/month/year) 26 August 1998 (26.08.98)

1. The following indications appeared on record concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT Industriestrasse 67 A-1221 Wien Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input type="checkbox"/> the person <input checked="" type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address BAXTER AKTIENGESELLSCHAFT Industriestrasse 67 A-1221 Wien Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Kari Huynh-Khuong Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

09/486516

Applicant's or agent's file reference R 34405	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/AT98/00202	International filing date (day/month/year) 26 August 1998 (26.08.98)	Priority date (day/month/year) 28 August 1997 (28.08.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 25/00		
Applicant BAXTER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.	
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).	
These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23 March 1999 (23.03.99)	Date of completion of this report 13 July 1999 (13.07.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AT98/00202

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1 - 14, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1 - 28, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/4 - 4/4, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AT 98/00202

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 28	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 28	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 28	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

The following observations apply once the defect mentioned in Box VIII has been eliminated:

#### 1. Subject matter of the application

The independent claims relate to a tissue adhesive based on fibrinogen and an elastase inhibitor (Claim 1), a tissue adhesive system containing the tissue adhesive of Claims 1 - 21 (Claims 22 and 24), and the use of the tissue adhesive (Claims 27 and 28).

#### 2. Novelty

Claims 1 - 28 are novel, because a tissue adhesive based on fibrinogen and an elastase inhibitor is not disclosed in the prior art.

#### 3. Inventive step

The technical problem to be solved is to find an alternative tissue adhesive.

.../...



(Continuation of V.2)

The problem is solved by the addition of an elastase inhibitor to the fibrinogen base.

D1 and D2, both of which are classified as Y documents, constitute the prior art.

D1 (SIMON, D. I. ET AL., 1993, BLOOD, Vol. 82/8, pages 2414 - 2422) describes a fibrinolysis process which is not based on plasmin, but which cannot be used to inhibit elastase-inhibiting peptides either. D2 (EP-A-0 253 198, 1988) describes a one-component tissue adhesive containing fibrinogen, optionally a plasmin inhibitor, FXIII, a thrombin inhibitor, prothrombin factors, and calcium ions.

There is no reference in the prior art to the addition of elastase inhibitors to a tissue adhesive. The solution of the application was therefore not obvious and the claims involve an inventive step.

RECEIVED  
JUL 28 2007  
PCT/AT 98/00202



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/AT 98/00202

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claim 28 is unclear, because the "applicator" is not characterized and therefore the application does not comply with the requirements of PCT Article 6.



HALBSCHRIFT

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/AT 98 / 00202

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

26. Aug. 1998

Österreichisches Patentamt

Einlauf- und Abgabestelle

AN 1014 Wien, Kohlmarkt 8-10

HRNCIR

Fachoberinspektor

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) R 34405

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG  
Gewebekleber

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

IMMUNO Aktiengesellschaft  
Industriestraße 67,  
A - 1221 Wien, Österreich (AT)

☐ Diese Person ist  
gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

AT

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

Diese Person ist Anmelder  
für folgende Staaten:☐ alle Bestimmungsstaaten☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

REDL Heinz  
Windmühlgasse 7,  
A - 1060 Wien, Österreich (AT)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

AT

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

Diese Person ist Anmelder  
für folgende Staaten:☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

SONN Helmut, PAWLOY Heinrich, WEINZINGER  
Arnulf, PAWLOY Peter, ALGE Daniel  
Riemergasse 14,  
A - 1010 Wien, Österreich (AT)

Telefonnr.:

1-512 84 05

Telefaxnr.:

1-512 98 05

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

**Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER**

*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHLAG Günther  
Cobenzlgasse 68,  
A - 1190 Wien, Österreich (AT)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☒ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): AT

Sitz oder Wohnsitz (Staat): AT

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

EIBL Johann  
Gustav-Tschermakgasse 2,  
A - 1180 Wien, Österreich (AT)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☒ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): AT

Sitz oder Wohnsitz (Staat): AT

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.



## Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

## Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidshon, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg .....                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidshon .....                      | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau .....                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina .....               | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar .....                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien ..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein .....  | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland .....                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba .....                              | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik .....             | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation .....                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien .....                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich .....            | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan .....                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> <del>GN Guinea Bissau</del> .....          | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago .....                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika .....                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan .....                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien .....                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea ..... |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea .....                    |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan .....                        |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia .....                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka .....                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia .....                           |  |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- ☐ .....
- ☐ .....

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

| Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH                        |  | <input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben. |  |   |
|---|--|--|--|---|
| Anmeldedatum<br>der früheren Anmeldung<br>(Tag/Monat) | Aktenzeichen<br>der früheren Anmeldung | Ist die frühere Anmeldung eine:  |  |   |
|   |  | national Anmeldung:<br>Staat   | regionale Anmeldung: *<br>regionales Amt | internationale Anmeldung:<br>Anmeldeamt |
| Zeile (1)<br>28. August 1997<br>(28.08.97)            | A 1449/97                              | AT   |  |   |
| Zeile (2)   |  |  |  |   |
| Zeile (3)   |  |  |  |   |

☒ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) (1) bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

\* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

### Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

|   |   |              |                             |
|---|---|--------------|-----------------------------|
| Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA)<br>(falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden) | Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist): |              |                             |
| ISA /   | Datum (Tag/Monat/Jahr)  | Aktenzeichen | Staat (oder regionales Amt) |

### Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

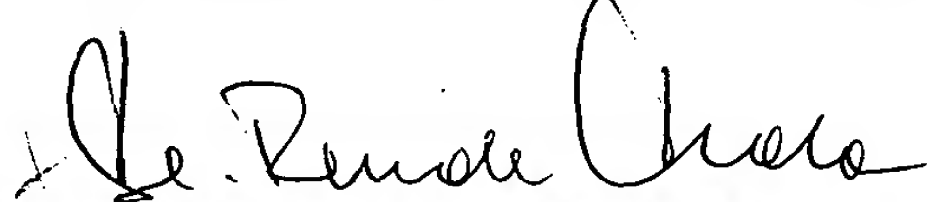
|  |   |
|--|---|
| Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern: | Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:                              |
| Antrag : 4   | 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung   |
| Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 14                            | 2. <input checked="" type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht en (3)                                 |
| Ansprüche : 4  | 3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):                      |
| Zusammenfassung : 1  | 4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift  |
| Zeichnungen : 4  | 5. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:        |
| Sequenzprotokollteil der Beschreibung :                                  | 6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:                    |
| Blattzahl insgesamt : 27   | 7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material |
|  | 8. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren in computerlesbarer Form        |
|  | 9. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflühren): Postempfangschein                            |

|  |  |
|--|--|
| Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): 1 | Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch |
|--|--|

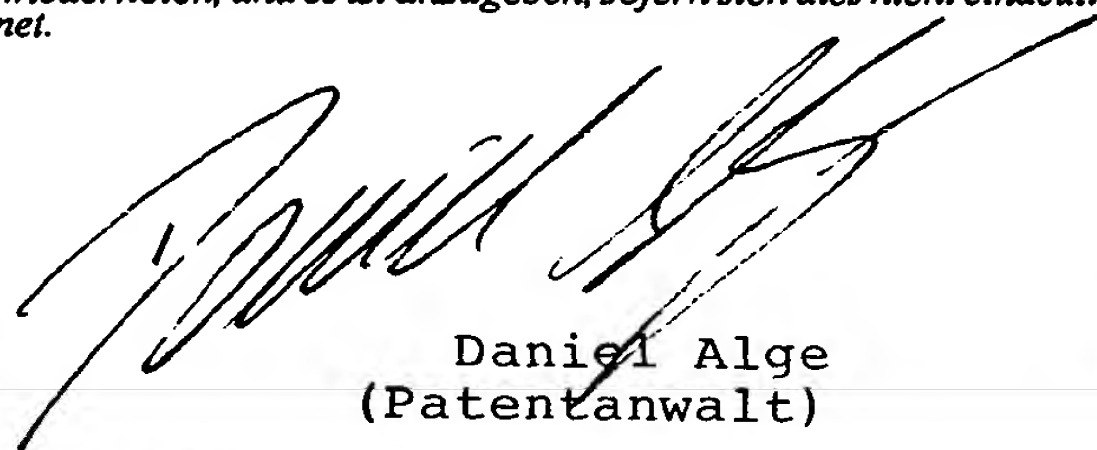
### Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Renate Moldan  
(Leiterin der Patentverwaltung)



IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT



Daniel Alge  
(Patentanwalt)

|  |   |
|--|---|
| Vom Anmeldeamt auszufüllen   |   |
| 1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:  | 2. Zeichnungen<br><input type="checkbox"/> eingegangen:<br><br><input type="checkbox"/> nicht eingegangen:        |
| 3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung: |   |
| 4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:   |   |
| 5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /   | 6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben |

|  |
|--|
| Vom Internationalen Büro auszufüllen                             |
| Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro: |

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

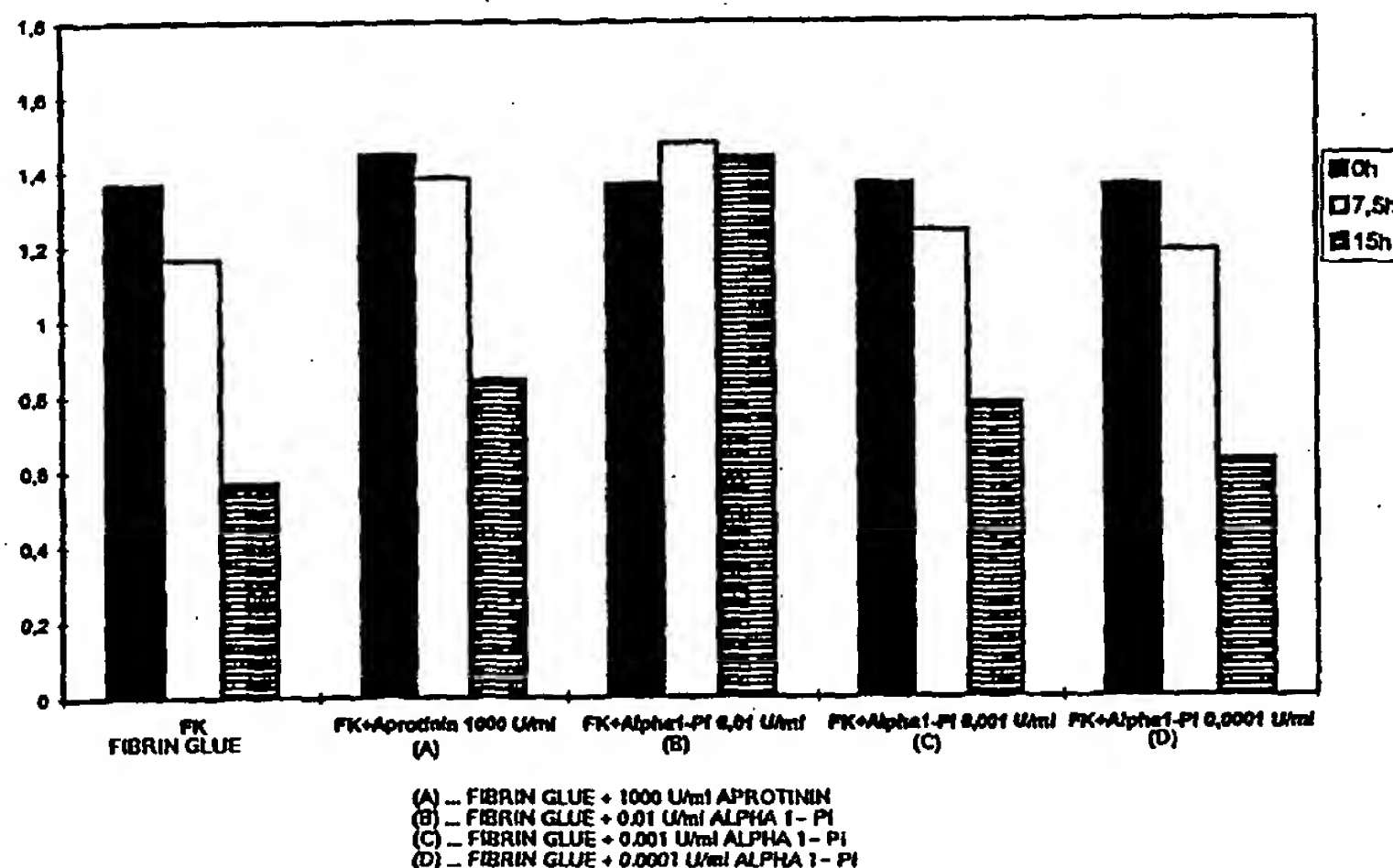


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :<br><b>A61L 25/00</b>  |  | <b>A1</b>   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/11301</b>                 |
|   |  |   | (43) Internationales<br>Veröffentlichungsdatum: <b>11. März 1999 (11.03.99)</b> |
| (21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/AT98/00202</b><br>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>26. August 1998 (26.08.98)</b><br>(30) Prioritätsdaten:<br><b>A 1449/97</b> <b>28. August 1997 (28.08.97)</b> <b>AT</b><br>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Industriestrasse 67, A-1221 Wien (AT).</b><br>(72) Erfinder; und<br>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>REDL, Heinz [AT/AT]; Windmühlgasse 7, A-1060 Wien (AT). SCHLAG, Günther [AT/AT]; Cobenzlgasse 68, A-1190 Wien (AT). EIBL, Johann [AT/AT]; Gustav-Tschermakgasse 2, A-1180 Wien (AT).</b><br>(74) Anwälte: <b>SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).</b> |  | (81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b><br><br><b>Veröffentlicht</b><br><i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i><br><i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> |   |

(54) Title: **FIBRINOGEN-BASED TISSUE ADHESIVE**

(54) Bezeichnung: **GEWEBEKLEBER AUF BASIS VON FIBRINOGEN**



(57) Abstract

A fibrinogen-based tissue adhesive contains an elastase inhibitor.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben wird ein Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen, der einen Elastase-Inhibitor enthält.





VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An

Sonn, Pawloy, Weinzinger,  
Pawloy & Alge  
Riemergasse 14  
A - 1010 Wien  
AUSTRIA

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES  
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS  
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

25/01/1999

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

R 34405

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkt 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00202

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)

26/08/1998

Anmelder

IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

**Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:**

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

**Bis wann sind Änderungen einzureichen?**

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

**Wo sind die Änderungen einzureichen?**

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,  
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90 bis bzw. 90 bis 3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswählerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cornelis Hurenkamp

## ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

### HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

#### Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

#### Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

#### Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

#### In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

#### Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

**Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):**

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

## ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:  
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:  
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:  
Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:  
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

### "Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigefügt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

### Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

### Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

|   |   |   |
|---|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br><b>R 34405</b> | <b>WEITERES<br/>VORGEHEN</b>  | siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen<br>Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit<br>zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
| Internationales Aktenzeichen<br><b>PCT/AT 98/00202</b>    | Internationales Anmeldedatum<br>(Tag/Monat/Jahr)<br><b>26/08/1998</b> | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br><b>28/08/1997</b>   |
| Anmelder<br><br><b>IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>   |   |   |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,
  - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
  - ☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
    - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigefügt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
  - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
  - ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - ☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.

**GEWEKLEBER AUF BASIS VON FIBRINOGEN**

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
  - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:  
Abb. Nr. 1
  - ☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen
  - ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
  - ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.



**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61L25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr.     |
|------------|--|------------------------|
| Y          | SIMON D I ET AL: "FIBRIN(OGEN) IS<br>INTERNALIZED AND DEGRADED BY ACTIVATED<br>HUMAN MONOCYTOID CELLS VIA MAC-1<br>(CD11B/CD18): A NONPLASMIN FIBRINOLYTIC<br>PATHWAY"<br>BLOOD,<br>Bd. 82, Nr. 8, 15. Oktober 1993, Seiten<br>2414-2422, XP002059464<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Zusammenfassung<br>siehe Seite 2414, linke Spalte, Absatz 1 -<br>Seite 2417, rechte Spalte, Absatz 1<br>---<br>-/-- | 1,2,<br>4-13,<br>17-28 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/01/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr.     |
|------------|--|------------------------|
| Y          | EP 0 253 198 A (BEHRINGWERKE AG)<br>20. Januar 1988<br><br>siehe Spalte 3, Zeile 46 - Spalte 4, Zeile 55<br>siehe Beispiel 2   | 1,2,<br>4-13,<br>17-28 |
| A          | PLESCIA J ET AL.: "ACTIVATION OF MAC-1 (CD11b/CD18)-BOUND FACTOR X BY RELEASED CATHEPSIN G DEFINES AN ALTERNATIVE PATHWAY OF LEUCOCYTE INITIATION OF COAGULATION" BIOCHEMICAL JOURNAL, Bd. 319, Nr. 3, 1996, Seiten 873-879, XP002089309 | 1                      |
| A          | AT 374 367 B (IMMUNO AG) 10. April 1984<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe das ganze Dokument  | 5,11,14,<br>15         |

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00202

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |              | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------------|
| EP 0253198   | A | 20-01-1988                    | DE                                | 3622642 A    | 14-01-1988                    |
|  |   |                               | AU                                | 610504 B     | 23-05-1991                    |
|  |   |                               | AU                                | 7509787 A    | 07-01-1988                    |
|  |   |                               | CA                                | 1321138 A    | 10-08-1993                    |
|  |   |                               | DK                                | 342887 A     | 06-01-1988                    |
|  |   |                               | FI                                | 872926 A, B, | 06-01-1988                    |
|  |   |                               | GR                                | 3001226 T    | 30-07-1992                    |
|  |   |                               | JP                                | 2511462 B    | 26-06-1996                    |
|  |   |                               | JP                                | 63024951 A   | 02-02-1988                    |
|  |   |                               | PT                                | 85242 B      | 30-03-1990                    |
|  |   |                               | US                                | 5407671 A    | 18-04-1995                    |
|  |   |                               |                                   |              |                               |
|  |   |                               |                                   |              |                               |
| AT 374367  | B | 10-04-1984                    | AT                                | 68382 A      | 15-09-1983                    |



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SONN, PAWLOY, WEINZINGER, PAWLOY  
und ALGE  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

EINGELANGT

15. Juli 1999

FRIST: .....

## PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

13.07.99

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
R 34405

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/AT98/00202

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
26/08/1998

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
28/08/1997

Anmelder

IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

#### 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Senkel, H

Tel. (+49-89) 2399-8071





# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)


|  |   |   |
|--|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>R 34405   | <b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416) |   |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/AT98/00202   | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>26/08/1998   | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)<br>28/08/1997 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK<br>A61L25/00 |   |   |
| Anmelder<br>IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al.   |   |   |

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

|  |   |
|--|---|
| Datum der Einreichung des Antrags<br><br>23/03/1999  | Datum der Fertigstellung dieses Berichts<br><br>1 3. 07. 99                 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:<br> Europäisches Patentamt<br>D-80298 München<br>Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465 | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Brück, M<br><br>Tel. Nr. (+49-89) 2399 |







# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT98/00202

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-14                      ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-28                      ursprüngliche Fassung

### Zeichnungen, Blätter:

1/4-4/4                      ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                  Nr.:
- ☐ Zeichnungen,              Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

|                                |                 |      |
|--------------------------------|-----------------|------|
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche   | 1-28 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |
| Erfinderische Tätigkeit (ET)   | Ja: Ansprüche   | 1-28 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche   | 1-28 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |



# **INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/AT98/00202

---

## **2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

## **VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**



Sektion V

Das Folgende gilt nach Behebung des Einwandes unter Punkt VIII:

1. Gegenstand der Anmeldung

Die unabhängigen Ansprüche beziehen sich auf einen Gewebekleber auf der Basis von Fibrinogen und einem Elastase-Inhibitor (Anspruch 1), ein Gewebekleber-System das den Gewebekleber aus den Ansprüchen 1-21 enthält (Ansprüche 22 und 24), und auf die Verwendung des Gewebeklebers (Ansprüche 27 und 28).

2. Neuheit

Die Ansprüche 1-28 sind neu, da im Stand der Technik kein Gewebekleber auf der Basis von Fibrinogen und einem Elastase-Inhibitor offenbart ist.

3. Erfinderische Tätigkeit

Das zu lösende technische Problem ist die Findung eines alternativen Gewebeklebers.

Das Problem ist durch den Zusatz eines Elastininhibitors zu der Fibrinogenbasis gelöst worden.

Der Stand der Technik wird durch die beiden Y-klassifizierten Dokumente D1 und D2 gebildet.

D1 (SIMON, D. I. ET AL, 1993, BLOOD, Vol. 82/ 8, Seiten 2414-2422) beschreibt einen Fibrinolyseprozess der nicht auf Plasmin beruht, allerdings auch nicht durch Elastase-inhibierende Peptide inhibiert werden konnte.

D2 (EP-A-0 253 198, 1988) beschreibt einen Einkomponenten-Gewebekleber, der Fibrinogen, gegebenenfalls einen Plasmininhibitor, FXIII, einen Throbininhibitor, Prothrombinfaktoren, und Calciumionen enthält.



Im Stand der Technik gibt es keinen Hinweis auf den Zusatz von Elastase-Inhibitoren in einen Gewebekleber. Die Lösung der Anmeldung war daher nicht naheliegend und die Ansprüche weisen eine erfinderische Tätigkeit auf.

Sektion VIII

1. Der Anspruch 28 ist unklar, da die "Applikationsvorrichtung" nicht charakterisiert ist und die Anmeldung entspricht daher nicht den Anforderungen des Artikels 6 PCT.





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 98/00202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61L25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
|------------|---|------------------------|
| Y          | SIMON D I ET AL: "FIBRIN(OGEN) IS<br>INTERNALIZED AND DEGRADED BY ACTIVATED<br>HUMAN MONOCYTOID CELLS VIA MAC-1<br>(CD11B/CD18): A NONPLASMIN FIBRINOLYTIC<br>PATHWAY"<br>BLOOD,<br>vol. 82, no. 8, 15 October 1993, pages<br>2414-2422, XP002059464<br>cited in the application<br>see abstract<br>see page 2414, left-hand column, paragraph<br>1 - page 2417, right-hand column,<br>paragraph 1<br>---<br>-/-- | 1,2,<br>4-13,<br>17-28 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 1999

Date of mailing of the international search report

25/01/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 98/00202

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
|------------|--|------------------------|
| Y          | EP 0 253 198 A (BEHRINGWERKE AG)<br>20 January 1988<br><br>see column 3, line 46 - column 4, line 55<br>see example 2  | 1,2,<br>4-13,<br>17-28 |
| A          | PLESCIA J ET AL.: "ACTIVATION OF MAC-1<br>(CD11b/CD18)-BOUND FACTOR X BY RELEASED<br>CATHEPSIN G DEFINES AN ALTERNATIVE PATHWAY<br>OF LEUCOCYTE INITIATION OF COAGULATION"<br>BIOCHEMICAL JOURNAL,<br>vol. 319, no. 3, 1996, pages 873-879,<br>XP002089309 | 1                      |
| A          | AT 374 367 B (IMMUNO AG) 10 April 1984<br>cited in the application<br>see the whole document   | 5,11,14,<br>15         |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 98/00202

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0253198 A                              | 20-01-1988          | DE 3622642 A               | 14-01-1988          |
|   |                     | AU 610504 B                | 23-05-1991          |
|   |                     | AU 7509787 A               | 07-01-1988          |
|   |                     | CA 1321138 A               | 10-08-1993          |
|   |                     | DK 342887 A                | 06-01-1988          |
|   |                     | FI 872926 A, B,            | 06-01-1988          |
|   |                     | GR 3001226 T               | 30-07-1992          |
|   |                     | JP 2511462 B               | 26-06-1996          |
|   |                     | JP 63024951 A              | 02-02-1988          |
|   |                     | PT 85242 B                 | 30-03-1990          |
|   |                     | US 5407671 A               | 18-04-1995          |
| AT 374367 B                               | 10-04-1984          | AT 68382 A                 | 15-09-1983          |



# PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN, Helmut  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

EINGELANGT

19. März 1999

FRIST: .....

|  |   |   |
|--|---|---|
| Date of mailing (day/month/year)<br>11 March 1999 (11.03.99) |   |   |
| Applicant's or agent's file reference<br>R 34405             |   | IMPORTANT NOTICE  |
| International application No.<br>PCT/AT98/00202              | International filing date (day/month/year)<br>26 August 1998 (26.08.98) | Priority date (day/month/year)<br>28 August 1997 (28.08.97) |
| Applicant<br>IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al                 |   |   |

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AU,BR,CN,EP,IL,JP,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BY,CA,CH,CU,CZ,DE,DK,EA,EE,ES,FI,GB,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 11 March 1999 (11.03.99) under No. WO 99/11301

### REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

### REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

|   |                                 |
|---|---------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>J. Zahra  |
| Facsimile No. (41-22) 740.14.35   | Telephone No. (41-22) 338.83.38 |

Continuation of Form PCT/IB/308

**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF  
THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

|   |  |
|---|--|
| <b>Date of mailing (day/month/year)</b><br>11 March 1999 (11.03.99)   | <b>IMPORTANT NOTICE</b>                                |
| <b>Applicant's or agent's file reference</b><br>R 34405   | <b>International application No.</b><br>PCT/AT98/00202 |
| <p>The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.</p> |  |

## PATENT COOPERATION TREATY

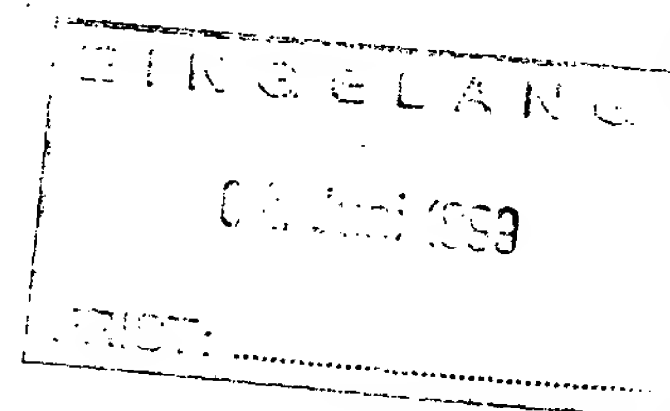
PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN, Helmut  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

Date of mailing (day/month/year)

26 May 1999 (26.05.99)

Applicant's or agent's file reference

R 34405

## IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/AT98/00202

International filing date (day/month/year)

26 August 1998 (26.08.98)

Priority date (day/month/year)

28 August 1997 (28.08.97)

Applicant

IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BY, CH, CU, DK, EE, ES, FI, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

C. Carrié

Telephone No. (41-22) 338.83.38





## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

EINGELANGT

SONN, Helmut 13. Okt. 1999  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

|  |   |
|--|---|
| Date of mailing (day/month/year)<br>05 October 1999 (05.10.99) | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>   |
| Applicant's or agent's file reference<br>R 34405               |   |
| International application No.<br>PCT/AT98/00202                | International filing date (day/month/year)<br>26 August 1998 (26.08.98) |

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

## Name and Address

IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Austria

## State of Nationality

AT

## State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☒ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

## Name and Address

BAXTER AKTIENGESELLSCHAFT  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Austria

## State of Nationality

AT

## State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned  
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:
The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Kari Huynh-Khuong

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



100

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

|   |   |   |
|---|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br><b>R 34405</b> | <b>WEITERES<br/>VORGEHEN</b>  | siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen<br>Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit<br>zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
| Internationales Aktenzeichen<br><b>PCT/AT 98/00202</b>    | Internationales Anmeldedatum<br>(Tag/Monat/Jahr)<br><b>26/08/1998</b> | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br><b>28/08/1997</b>   |
| Anmelder<br><br><b>IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>   |   |   |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt.
  - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
  - ☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde.
    - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigefügt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
  - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
  - ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - ☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.

**GEWEKLEBER AUF BASIS VON FIBRINOGEN**

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
  - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:  
Abb. Nr. 1
  - ☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen
  - ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
  - ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.



**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61L25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr.     |
|------------|--|------------------------|
| Y          | SIMON D I ET AL: "FIBRIN(OGEN) IS<br>INTERNALIZED AND DEGRADED BY ACTIVATED<br>HUMAN MONOCYTOID CELLS VIA MAC-1<br>(CD11B/CD18): A NONPLASMIN FIBRINOLYTIC<br>PATHWAY"<br>BLOOD,<br>Bd. 82, Nr. 8, 15. Oktober 1993, Seiten<br>2414-2422, XP002059464<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Zusammenfassung<br>siehe Seite 2414, linke Spalte, Absatz 1 -<br>Seite 2417, rechte Spalte, Absatz 1<br>---<br>-/-- | 1,2,<br>4-13,<br>17-28 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/01/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G



| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |   |                        |
|--|---|------------------------|
| Kategorie°   | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr.     |
| Y  | EP 0 253 198 A (BEHRINGWERKE AG)<br>20. Januar 1988<br><br>siehe Spalte 3, Zeile 46 - Spalte 4, Zeile 55<br>siehe Beispiel 2<br><br>---   | 1,2,<br>4-13,<br>17-28 |
| A  | PLESCIA J ET AL.: "ACTIVATION OF MAC-1 (CD11b/CD18)-BOUND FACTOR X BY RELEASED CATHEPSIN G DEFINES AN ALTERNATIVE PATHWAY OF LEUCOCYTE INITIATION OF COAGULATION" BIOCHEMICAL JOURNAL, Bd. 319, Nr. 3, 1996, Seiten 873-879, XP002089309<br><br>--- | 1                      |
| A  | AT 374 367 B (IMMUNO AG) 10. April 1984<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe das ganze Dokument<br><br>-----  | 5,11,14,<br>15         |





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 98/00202

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0253198                                | A | 20-01-1988          | DE 3622642 A               | 14-01-1988          |
|   |   |                     | AU 610504 B                | 23-05-1991          |
|   |   |                     | AU 7509787 A               | 07-01-1988          |
|   |   |                     | CA 1321138 A               | 10-08-1993          |
|   |   |                     | DK 342887 A                | 06-01-1988          |
|   |   |                     | FI 872926 A,B,             | 06-01-1988          |
|   |   |                     | GR 3001226 T               | 30-07-1992          |
|   |   |                     | JP 2511462 B               | 26-06-1996          |
|   |   |                     | JP 63024951 A              | 02-02-1988          |
|   |   |                     | PT 85242 B                 | 30-03-1990          |
|   |   |                     | US 5407671 A               | 18-04-1995          |
| <hr/>                                     |   |                     |                            |                     |
| AT 374367                                 | B | 10-04-1984          | AT 68382 A                 | 15-09-1983          |
| <hr/>                                     |   |                     |                            |                     |



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 15 JUL 1999

WIPO PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



|  |   |   |
|--|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>R 34405   | <b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416) |   |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/AT98/00202   | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>26/08/1998   | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)<br>28/08/1997 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK<br>A61L25/00 |   |   |
| Anmelder<br>IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al.   |   |   |

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

|  |   |
|--|---|
| Datum der Einreichung des Antrags<br><br>23/03/1999  | Datum der Fertigstellung dieses Berichts<br><br>13.07.99  |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:<br><br> Europäisches Patentamt<br>D-80298 München<br>Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465 | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Brück, M<br><br>Tel. Nr. (+49-89) 2399  |



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT98/00202

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-14 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-28 ursprüngliche Fassung

### Zeichnungen, Blätter:

1/4-4/4 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

|                                |                 |      |
|--------------------------------|-----------------|------|
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche   | 1-28 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |
| Erfinderische Tätigkeit (ET)   | Ja: Ansprüche   | 1-28 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche   | 1-28 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |



2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt





Sektion V

Das Folgende gilt nach Behebung des Einwandes unter Punkt VIII:

1. Gegenstand der Anmeldung

Die unabhängigen Ansprüche beziehen sich auf einen Gewebekleber auf der Basis von Fibrinogen und einem Elastase-Inhibitor (Anspruch 1), ein Gewebekleber-System das den Gewebekleber aus den Ansprüchen 1-21 enthält (Ansprüche 22 und 24), und auf die Verwendung des Gewebeklebers (Ansprüche 27 und 28).

2. Neuheit

Die Ansprüche 1-28 sind neu, da im Stand der Technik kein Gewebekleber auf der Basis von Fibrinogen und einem Elastase-Inhibitor offenbart ist.

3. Erfinderische Tätigkeit

Das zu lösende technische Problem ist die Findung eines alternativen Gewebeklebers.

Das Problem ist durch den Zusatz eines Elastininhibitors zu der Fibrinogenbasis gelöst worden.

Der Stand der Technik wird durch die beiden Y-klassifizierten Dokumente D1 und D2 gebildet.

D1 (SIMON, D. I. ET AL, 1993, BLOOD, Vol. 82/ 8, Seiten 2414-2422) beschreibt einen Fibrinolyseprozess der nicht auf Plasmin beruht, allerdings auch nicht durch Elastase-inhibierende Peptide inhibiert werden konnte.

D2 (EP-A-0 253 198, 1988) beschreibt einen Einkomponenten-Gewebekleber, der Fibrinogen, gegebenenfalls einen Plasmininhibitor, FXIII, einen Throbininhibitor, Prothrombinfaktoren, und Calciumionen enthält.



Im Stand der Technik gibt es keinen Hinweis auf den Zusatz von Elastase-Inhibitoren in einen Gewebekleber. Die Lösung der Anmeldung war daher nicht naheliegend und die Ansprüche weisen eine erfinderische Tätigkeit auf.

#### Sektion VIII

1. Der Anspruch 28 ist unklar, da die "Applikationsvorrichtung" nicht charakterisiert ist und die Anmeldung entspricht daher nicht den Anforderungen des Artikels 6 PCT.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 98/00202

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61L25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
|------------|---|------------------------|
| Y          | SIMON D I ET AL: "FIBRIN(OGEN) IS INTERNALIZED AND DEGRADED BY ACTIVATED HUMAN MONOCYTOID CELLS VIA MAC-1 (CD11B/CD18): A NONPLASMIN FIBRINOLYTIC PATHWAY" BLOOD, vol. 82, no. 8, 15 October 1993, pages 2414-2422, XP002059464 cited in the application see abstract see page 2414, left-hand column, paragraph 1 - page 2417, right-hand column, paragraph 1<br>---<br>-/-- | 1,2,<br>4-13,<br>17-28 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 1999

Date of mailing of the international search report

25/01/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 98/00202

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.   |
|----------|--|-------------------------|
| Y        | EP 0 253 198 A (BEHRINGWERKE AG)<br>20 January 1988<br><br>see column 3, line 46 - column 4, line 55<br>see example 2  | 1, 2,<br>4-13,<br>17-28 |
| A        | PLESCIA J ET AL.: "ACTIVATION OF MAC-1<br>(CD11b/CD18)-BOUND FACTOR X BY RELEASED<br>CATHEPSIN G DEFINES AN ALTERNATIVE PATHWAY<br>OF LEUCOCYTE INITIATION OF COAGULATION"<br>BIOCHEMICAL JOURNAL,<br>vol. 319, no. 3, 1996, pages 873-879,<br>XP002089309 | 1                       |
| A        | AT 374 367 B (IMMUNO AG) 10 April 1984<br>cited in the application<br>see the whole document   | 5, 11, 14,<br>15        |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 98/00202

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0253198 A                              | 20-01-1988          | DE 3622642 A               | 14-01-1988          |
|   |                     | AU 610504 B                | 23-05-1991          |
|   |                     | AU 7509787 A               | 07-01-1988          |
|   |                     | CA 1321138 A               | 10-08-1993          |
|   |                     | DK 342887 A                | 06-01-1988          |
|   |                     | FI 872926 A, B,            | 06-01-1988          |
|   |                     | GR 3001226 T               | 30-07-1992          |
|   |                     | JP 2511462 B               | 26-06-1996          |
|   |                     | JP 63024951 A              | 02-02-1988          |
|   |                     | PT 85242 B                 | 30-03-1990          |
|   |                     | US 5407671 A               | 18-04-1995          |
| AT 374367 B                               | 10-04-1984          | AT 68382 A                 | 15-09-1983          |



7

8

9

10



# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00202

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61L25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr.     |
|------------|---|------------------------|
| Y          | SIMON D I ET AL: "FIBRIN(OGEN) IS INTERNALIZED AND DEGRADED BY ACTIVATED HUMAN MONOCYTOID CELLS VIA MAC-1 (CD11B/CD18): A NONPLASMIN FIBRINOLYTIC PATHWAY"<br>BLOOD,<br>Bd. 82, Nr. 8, 15. Oktober 1993, Seiten 2414-2422, XP002059464<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Zusammenfassung<br>siehe Seite 2414, linke Spalte, Absatz 1 -<br>Seite 2417, rechte Spalte, Absatz 1<br>---<br>-/-- | 1,2,<br>4-13,<br>17-28 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/01/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00202

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr.     |
|-----------|---|------------------------|
| Y         | EP 0 253 198 A (BEHRINGWERKE AG)<br>20. Januar 1988<br><br>siehe Spalte 3, Zeile 46 - Spalte 4, Zeile 55<br>siehe Beispiel 2<br><br>---   | 1,2,<br>4-13,<br>17-28 |
| A         | PLESCIA J ET AL.: "ACTIVATION OF MAC-1 (CD11b/CD18)-BOUND FACTOR X BY RELEASED CATHEPSIN G DEFINES AN ALTERNATIVE PATHWAY OF LEUCOCYTE INITIATION OF COAGULATION" BIOCHEMICAL JOURNAL, Bd. 319, Nr. 3, 1996, Seiten 873-879, XP002089309<br><br>--- | 1                      |
| A         | AT 374 367 B (IMMUNO AG) 10. April 1984<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe das ganze Dokument<br><br>-----  | 5,11,14,<br>15         |

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00202

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |             | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------|
| EP 0253198   | A | 20-01-1988                    | DE                                | 3622642 A   | 14-01-1988                    |
|  |   |                               | AU                                | 610504 B    | 23-05-1991                    |
|  |   |                               | AU                                | 7509787 A   | 07-01-1988                    |
|  |   |                               | CA                                | 1321138 A   | 10-08-1993                    |
|  |   |                               | DK                                | 342887 A    | 06-01-1988                    |
|  |   |                               | FI                                | 872926 A,B, | 06-01-1988                    |
|  |   |                               | GR                                | 3001226 T   | 30-07-1992                    |
|  |   |                               | JP                                | 2511462 B   | 26-06-1996                    |
|  |   |                               | JP                                | 63024951 A  | 02-02-1988                    |
|  |   |                               | PT                                | 85242 B     | 30-03-1990                    |
|  |   |                               | US                                | 5407671 A   | 18-04-1995                    |
|  |   |                               |                                   |             |                               |
| AT 374367  | B | 10-04-1984                    | AT                                | 68382 A     | 15-09-1983                    |



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

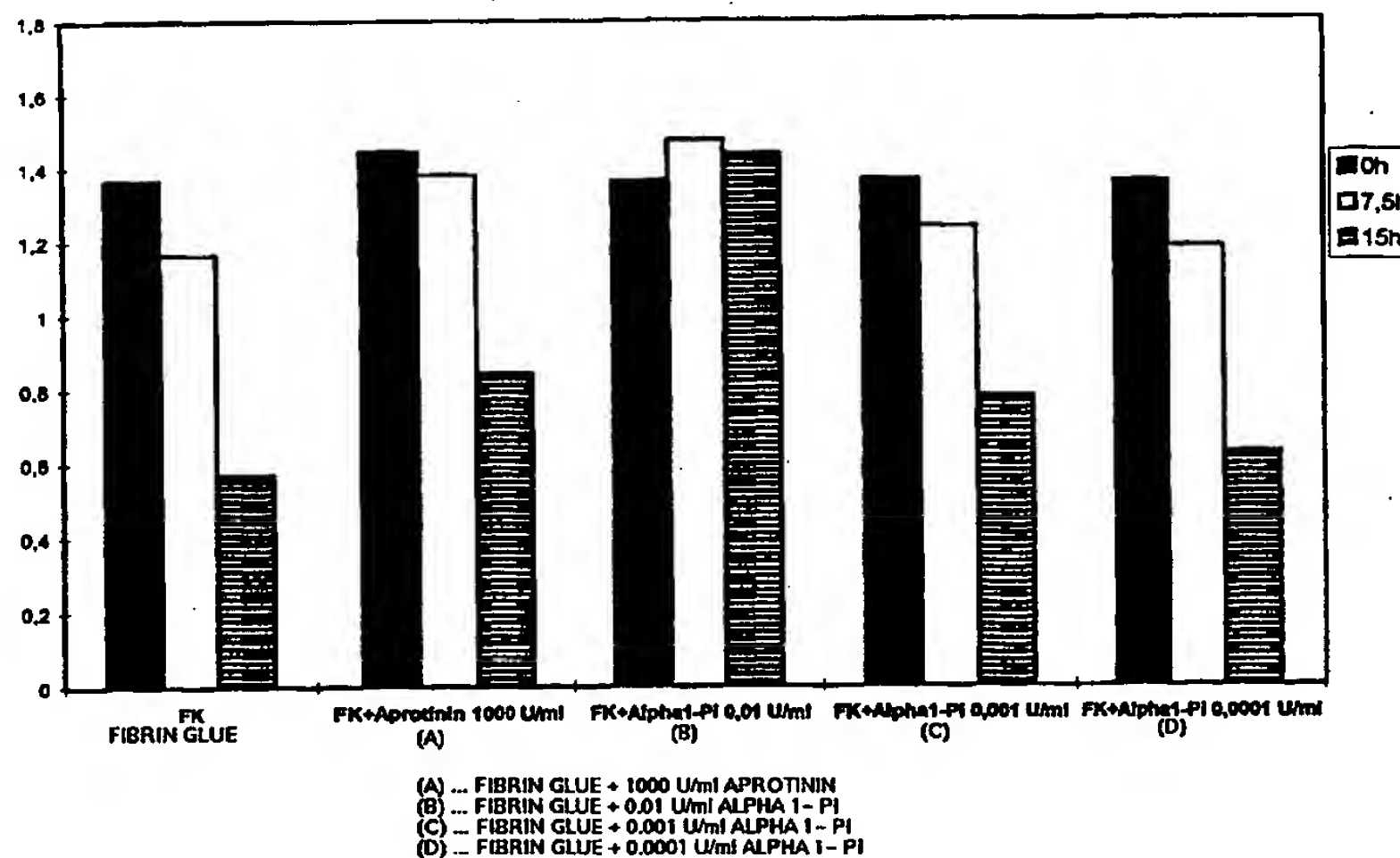


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :<br>A61L 25/00  |  | A1   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/11301                 |
|  |  |  | (43) Internationales<br>Veröffentlichungsdatum: 11. März 1999 (11.03.99) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT98/00202<br>(22) Internationales Anmeldedatum: 26. August 1998 (26.08.98)<br>(30) Prioritätsdaten:<br>A 1449/97                      28. August 1997 (28.08.97)                      AT<br>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IMMUNO<br>AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Industriestrasse 67,<br>A-1221 Wien (AT).<br>(72) Erfinder; und<br>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REDL, Heinz [AT/AT];<br>Windmühlgasse 7, A-1060 Wien (AT). SCHLAG, Günther<br>[AT/AT]; Cobenzlgasse 68, A-1190 Wien (AT). EIBL,<br>Johann [AT/AT]; Gustav-Tschermakgasse 2, A-1180 Wien<br>(AT).<br>(74) Anwälte: SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien<br>(AT). |  | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,<br>BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB,<br>GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR,<br>KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN,<br>MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,<br>SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW,<br>ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW),<br>eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,<br>TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,<br>FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent<br>(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,<br>SN, TD, TG).<br><br>Veröffentlicht<br>Mit internationalem Recherchenbericht.<br>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen<br>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen<br>eintreffen. |  |

(54) Title: FIBRINOGEN-BASED TISSUE ADHESIVE

(54) Bezeichnung: GEWEBEKLEBER AUF BASIS VON FIBRINOGEN



(57) Abstract

A fibrinogen-based tissue adhesive contains an elastase inhibitor.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben wird ein Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen, der einen Elastase-Inhibitor enthält.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichten.

|    |                              |    |                             |    |                             |    |                        |
|----|------------------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------|----|------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                     | LS | Lesotho                     | SI | Slowenien              |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                    | LT | Litauen                     | SK | Slowakei               |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                  | LU | Luxemburg                   | SN | Senegal                |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                       | LV | Lettland                    | SZ | Swasiland              |
| AZ | Aserbaidschan                | GB | Vereinigtes Königreich      | MC | Monaco                      | TD | Tschad                 |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                    | MD | Republik Moldau             | TG | Togo                   |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                       | MG | Madagaskar                  | TJ | Tadschikistan          |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                      | MK | Die ehemalige jugoslawische | TM | Turkmenistan           |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                | ML | Republik Mazedonien         | TR | Türkei                 |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                      | MN | Mongolei                    | TT | Trinidad und Tobago    |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                      | MR | Mauritanien                 | UA | Ukraine                |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                      | MW | Malawi                      | UG | Uganda                 |
| BY | Belarus                      | IS | Island                      | MX | Mexiko                      | US | Vereinigte Staaten von |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                     | NE | Niger                       | UZ | Usbekistan             |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                       | NL | Niederlande                 | VN | Vietnam                |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                       | NO | Norwegen                    | YU | Jugoslawien            |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                 | NZ | Neuseeland                  | ZW | Zimbabwe               |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik | PL | Polen                       |    |                        |
| CM | Kamerun                      | KR | Republik Korea              | PT | Portugal                    |    |                        |
| CN | China                        | KZ | Kasachstan                  | RO | Rumänien                    |    |                        |
| CU | Kuba                         | LC | St. Lucia                   | RU | Russische Föderation        |    |                        |
| CZ | Tschechische Republik        | LI | Liechtenstein               | SD | Sudan                       |    |                        |
| DE | Deutschland                  | LK | Sri Lanka                   | SE | Schweden                    |    |                        |
| DK | Dänemark                     | LR | Libertia                    | SG | Singapur                    |    |                        |
| EE | Estland                      |    |                             |    |                             |    |                        |

## GEWEBEKLEBER AUF BASIS VON FIBRINOGEN

Die Erfindung betrifft einen Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen.

Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen, die auch als Fibrinkleber bezeichnet werden, imitieren bei ihrer Klebewirkung die letzte Phase der Blutgerinnung. Dabei wird Fibrinogen durch die Einwirkung von Thrombin, welches beim Klebevorgang meist der Fibrinogenlösung zugesetzt wird, aber auch in jeder Wunde vorhanden ist, in Fibrinmonomere gespalten. Die Fibrinmonomere lagern sich spontan zu geordneten faserförmigen Strukturen zusammen, die man als Fibrin bezeichnet. Dieses Fibrinmonomeraggregat wird dann unter Einwirkung von Faktor XIIIa durch kovalente Quervernetzungen weiter stabilisiert. Dabei bilden sich zwischen spezifischen Glutamin- und Lysinseitenketten der Fibrinmonomere in einer Transamidierungsreaktion Peptidbindungen aus. Der Faktor XIIIa, welcher ebenfalls durch Thrombin aus inaktivem Faktor XIII gespalten wird, ist eine aktive Transamidase und wird aufgrund seiner Wirkung auch als "fibrinstabilisierender Faktor" bezeichnet.

Obwohl mit der Anwendung eines Gewebeklebers prinzipiell dieselben Prozesse wie bei der "natürlichen" Blutgerinnung ablaufen, so sind bei einem Gewebekleber die daran beteiligten Komponenten und Faktoren doch um ein Vielfaches konzentrierter als im Blut. Dadurch läuft die Blutgerinnung auch sehr viel schneller ab und die erzielte Gewebeklebung oder das gebildete Blutgerinnsel sind sehr viel sicherer und auch stabiler.

Voraussetzung für den Durchbruch der Fibrinkleber Ende der 70er Jahre waren die Fortschritte in der Fraktionierung und Reinigung von Blutgerinnungsfaktoren. Erst dadurch war es möglich, die natürlichen Gerinnungsfaktoren so rein und konzentriert herzustellen, wie es für eine effiziente Gewebeklebung notwendig ist. Die ersten kommerziell erhältlichen Gewebekleber gelangten Ende der 70er Jahre auf den Markt und haben sich seither in einer Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten bewährt; v.a. in den Bereichen, in denen es mit herkömmlicher chirurgischer Technik immer



wieder zu großen Problemen kam, z.B. bei starken Blutungen, bei Nervenklebungen oder bei Rissen innerer Organe wie Leber und Milz.

Ein weiterer Vorteil eines Fibrinklebers im Gegensatz zu Nähen mit Nadel und Faden besteht darin, daß das zu behandelnde Gewebe oder das Organ nicht durch einen Nähvorgang noch zusätzlich geschädigt wird, weshalb es bei der Anwendung von Gewebeklebern auf Basis von Fibrinogen viel weniger Komplikationen und unauffälligere Narben gibt als an herkömmlichen chirurgischen Nähten. Neben der optimalen Klebewirkung, welche eine hohe Belastbarkeit und eine hohe innere Festigkeit der Klebungen sowie gute Haftfähigkeit des Klebers an den Wund- bzw. Gewebsflächen beinhaltet, sind auch die der unmittelbaren Klebung folgenden Prozesse für die Optimierung von Gewebeklebern wesentlich (s. AT-B-359 652 und 359 653). Dazu gehören die Steuerung und Kontrolle der Haltbarkeit der Klebungen im Körper sowie die Resorbierbarkeit und die wundheilungsfördernden Eigenschaften des Klebstoffes.

Daher ist für einen Gewebekleber nicht nur die schnelle und sichere Klebewirkung von entscheidender Bedeutung, sondern auch, daß sich die entstandene Klebung bzw. das entstandene Blutgerinnsel innerhalb einer bestimmbaren Zeitspanne im Körper wieder auflöst und die Wunde in Folge der vollkommenen Resorption des entstandenen Gerinnsels wieder vollkommen ausheilt.

Dabei ist es notwendig, den (körpereigenen) Prozeß der Auflösung des entstandenen Blutgerinnsels, die Fibrinolyse, ebenfalls durch die Optimierung des Gewebeklebers zu steuern.

Bei der Fibrinolyse wird das im entstandenen Blutgerinnsel vorhandene Fibrin abgebaut bzw. entfernt und dadurch das Blutgerinnsel aufgelöst. Dabei wird zunächst unter dem Einfluß intrinsischer oder extrinsischer Plasminogen-Aktivatoren, wie Blutgerinnungsfaktoren XI und XII, Präkallikrein, Urokinase oder t-PA, aus dem inaktiven Plasminogen das fibrinolytisch wirksame Plasmin gebildet, welches neben Fibrin auch Fibrinogen und die Blutgerinnungsfaktoren V und VIII spaltet.



Da die körpereigenen Fibrinolyse-Prozesse meist unmittelbar nach Entstehen eines Gerinnsels einsetzen und somit die Gefahr besteht, daß eine entstandene Gewebeklebung nicht fest genug haften bleibt bzw. ein entstandenes Gerinnsel vorzeitig destabilisiert wird, sieht man bei der Gewebeklebung in der Regel den Zusatz eines Plasmininhibitors oder eines Plasminogenaktivator-Inhibitors vor, um die Wirkung von Plasmin direkt oder indirekt zu hemmen und so, v.a. in der Anfangsphase der Klebung, diese vor vorzeitiger Fibrinolyse zu bewahren. Mit der Konzentration des Inhibitors lassen sich auch die Auflösezeiten (Lysezeiten) des entstandenen Gerinnsels bzw. der Klebung gezielt steuern. Je mehr Inhibitor vorgesehen wird, desto stabiler ist das Gerinnsel gegenüber Fibrinolyse, desto länger bleibt dieses Gerinnsel also stabil und desto länger dauert es auch, bis der Kleber vollständig resorbiert wird.

Es gilt also bei Einsatz des Fibrinolyseinhibitors einen optimalen Mittelweg zwischen dem Unterbinden der frühen Fibrinolyse und einem möglichst schnellen Wundheilungsprozeß zu finden.

Als Plasmininhibitor wird in den kommerziell erhältlichen Gewebeklebern Aprotinin verwendet, der auch als boviner basischer pankreatischer Trypsin-Inhibitor bezeichnet wird. Aprotinin ist ein polyvalenter Proteinasen-(Kallikrein)-Inhibitor und hemmt die Gerinnungsfaktoren XIIa, XIa, VIIIa sowie v.a. Plasmin und Plasminaktivatoren, aber auch Trypsin, Chymotrypsin und Kallikrein.

Aprotinin wurde früher hauptsächlich aus Rindern hergestellt. Bedingt durch die Problematik der Verwendung von bovinem Material in Arzneimitteln, die zur Behandlung von Menschen eingesetzt werden, wird aber immer häufiger rekombinant hergestelltes Aprotinin verwendet.

Aprotinin wird bei der Gewebeklebung in der Regel in einer Menge von 20-3000 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten (KIE)/ml Gewebekleber eingesetzt, wobei die optimale Konzentration von der fibrinolytischen Aktivität des jeweiligen Gewebes abhängt.

Es hat sich aber gezeigt, daß v.a. in Geweben mit hoher fibrinolytischer Aktivität die Fibrinolyse-inhibitorische Wirkung von Aprotinin trotz des Einsatzes hoher Aprotinin-Konzentrationen nur sehr begrenzt steuerbar ist und es daher zu unerwünschten, frühzeitigen Lyseprozessen kommen kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, einen Gewebekleber zur Verfügung zu stellen, mit dem die Nachteile im Stand der Technik überwunden werden, und womit auch v.a. bei Gewebeklebung in Wunden mit hoher Plasminaktivität ein zufriedenstellender und verlässlicher Schutz gegen frühzeitige Fibrinolyse gewährleistet wird, wobei die Qualität der Klebung nicht beeinträchtigt werden darf.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch einen Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen, welcher sich dadurch auszeichnet, daß er einen zugesetzten Elastase-Inhibitor enthält. Es hat sich nämlich überraschenderweise gezeigt, daß der Fibrinolyseprozeß nicht nur durch Inhibierung von Plasmin bzw. die Inhibierung der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin verhindert werden kann, sondern auch durch Elastase-Inhibitoren bzw. durch Inhibitoren, deren Fibrinolyse-inhibitorische Wirkung überwiegend auf einem nicht-Plasmin-Fibrinolysemechanismus beruht. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung werden solche Non-Plasminogen-Fibrinolyse-Inhibitoren der Einfachheit halber dem Begriff "Elastase-Inhibitor" unterstellt. Es wurde zwar spekuliert, daß es neben der plasminvermittelten Fibrinolyse noch weitere Fibrinolyseprozesse geben könnte, die nicht auf Plasmin beruhen (etwa ein Prozeß, der lysosomal abläuft; s. Simon et al., BLOOD 82(8) (1993), Seiten 2414-2422), und durch Aprotinin nicht wesentlich inhibiert werden können, es zeigte sich aber auch, daß dieser "non-plasmin fibrinolytic pathway" auch nicht durch spezifische Elastase-inhibierende Peptide, wie N-Methoxy-Succinyl-L-Alanyl-L-Prolyl-L-Valanylchlormethylketon (AAPVCK) inhibiert werden konnte (s. Simon et al.). Umso überraschender war es, daß im Zuge der vorliegenden Erfindung herausgefunden werden konnte, daß Inhibitoren, die keine (wesentlichen) Plasmin- oder Plasminogen-Aktivator-inhibierende Wirkungen aufweisen, also die erfindungsgemäßen Elastase-Inhibitoren bei Fibrinklebern sowohl in

vitro als auch in vivo einen sehr gut kontrollierbaren Lyseprozeß des gebildeten Gerinnsels gewährleisten können. Dies stellte sich als besonders vorteilhaft in Geweben mit erhöhter fibrinolytischer Aktivität heraus, in denen sie bereits in moderaten Konzentrationen eine frühzeitige Lyse verhindern können.

Die vorzeitige Lyse spielt bei Geweben mit hoher fibrinolytischer Aktivität v.a. auch eine Rolle innerhalb der ersten Zeit nach der Klebung, da es bei vorzeitiger Lyse zu einem (teilweise) Ablösen der Klebung und somit zu einem erneuten Blutungsprozeß ("Rebleeding") kommen kann.

Es zeigte sich weiters, daß der erfindungsgemäß im Gewebekleber zu verwendende Elastase-Inhibitor die fibrinolytische Wirkung nicht nur in Kombination mit herkömmlichen, auf Plasmin wirkenden Inhibitoren aufwies, sondern daß auch die gesamte Fibrinolyseinhibierung vom Elastase-Inhibitor allein gewährleistet werden kann. Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, daß der Gewebekleber außer Fibrinogen dem Elastase-Inhibitor und gegebenenfalls Faktor XIII keine weiteren aktiven Komponenten enthält.

Die Fibrinogenkonzentration beim vorliegenden Kleber entspricht der bekannter Gewebekleber und sollte in der Regel zumindest über 50 mg, insbesondere über 70-80 mg Fibrinogen/ml liegen, also mindestens etwa das 20-fache der Fibrinogenkonzentration in Blut (2-4 mg/ml) betragen. Vorzugsweise liegt das Fibrinogen in gegenüber Kryopräzipitat weiter gereinigter Form vor.

Bevorzugte Elastase-Inhibitoren sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung ausgewählt aus der Gruppe Eglin, Elastase- $\alpha_1$ -Proteinase-Inhibitor,  $\alpha_1$ -Antiprotease, Elafin, Leukozytenprotease-Inhibitor, insbesondere eine Leukozytenfraktion, vorzugsweise eine von Granulozyten abgeleitete Fraktion, oder humaner sekretorischer Leukoprotease-Inhibitor, oder Mischungen davon. Als Leukozytenfraktion kann beispielsweise ein Zell-Lysat, insbesondere eines von humanen Zellen abgeleitetes, verwendet werden. Weitere Elastase- oder andere nicht auf Plasmin wirkende Fibrinolyse-Inhibitoren können vom Fachmann in einfacher Weise durch

die in den Beispielen offenbarten Testsysteme im Hinblick auf ihre Eignung im erfindungsgemäßen Gewebekleber untersucht werden oder unter Anwendung der aus dem Stand der Technik bekannten Elastase-Hemmtests. Zu den bevorzugten Elastase-Inhibitoren zählen auch verschiedene Derivate der erfindungsgemäßen Elastase-Inhibitoren, beispielsweise Fragmente oder chemisch oder durch (rekombinantes) Protein-Design modifizierte Formen dieser Inhibitoren, wobei diese Derivate jedoch selbstverständlich immer die qualitative Elastase-Inhibitor-Eigenschaft des Basisinhibitors aufweisen müssen.

Bevorzugterweise besteht der erfindungsgemäße Gewebekleber ausschließlich aus menschlichen Proteinen, wobei unter "menschlichen Proteinen" auch die rekombinant hergestellten Humanproteine zu verstehen sind. Vorzugsweise werden daher die im Gewebekleber verwendeten Proteine entweder aus Blut, Plasma, Kryopräzipitat oder aus einer rekombinanten Zellkultur hergestellt.

Ein besonders bevorzugter Gewebekleber zeichnet sich dadurch aus, daß er ausschließlich aus menschlichem Blut oder Plasmaproteinen zusammengesetzt ist.

Das Mengenverhältnis von Elastase-Inhibitor zu mg Fibrinogen beträgt vorzugsweise 1:100 bis 1:150 000, vorzugsweise 1:500 bis 1:110 000. In Einheiten Inhibitor zu g Fibrinogen ausgedrückt werden dem Gewebekleber vorzugsweise wenigstens  $10^{-6}$  E/g Fibrinogen zugesetzt. Besonders bevorzugt ist ein Bereich zwischen  $10^{-3}$  und 10 E/g Fibrinogen. Die Menge an zugesetztem Inhibitor in dem erfindungsgemäßen Gewebekleber, welcher Inhibitor auch natürlicherweise in Blut bzw. Plasma vorhanden sein kann, ist vorzugsweise mindestens 20x, insbesondere mindestens 50x höher, als dessen physiologische Konzentration in Blut bzw. Plasma. Der erfindungsgemäße Gewebekleber kann beispielsweise folgendermaßen zusammengesetzt sein: 75-115 mg/ml clottierbares Protein, davon 50-110 mg/ml, vorzugsweise 70-110 mg/ml Fibrinogen; gegebenenfalls 1-50, vorzugsweise 10-50 IE Faktor XIII/ml. Als Inhibitor kann beispielsweise Eglin in einer Menge zwischen 1-100 µg/ml oder  $\alpha_1$ -Antiprotease mit 0,01-1 E/ml zugesetzt werden. In der Regel ist es ausreichend, den Elastase-Inhibitor in einer Menge

zuzusetzen, welche der Fibrinolyse-inhibierenden Wirkung von Aprotinin in bekannten Gewebeklebern entspricht.

Der erfindungsgemäße Kleber kann je nach Zweck der Klebung Plasminogen enthalten oder plasminogenfrei sein. Wenn Plasminogen enthalten ist, sollte es in einer Menge von zumindest 0,0001 mg/mg Fibrinogen, vorzugsweise mehr als 0,001, insbesondere mehr als 0,01, enthalten sein. Mit der Anwesenheit von Plasminogen im Gewebekleber ist, aufgrund dessen Aktivierung zu Plasmin, ebenfalls eine Möglichkeit gegeben, die Fibrinolyse-Eigenschaften des Gewebeklebers noch deutlicher zu definieren.

Andererseits enthält der Gewebekleber in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform überhaupt kein Plasminogen bzw. nur in geringer Menge.

Wie erwähnt, reicht die Anwesenheit des Elastase-Inhibitors als einzigem Fibrinolyse-Inhibitor in einem Gewebekleber überraschenderweise für die Funktionalität des erfindungsgemäßen Klebers aus. Bevorzugterweise wird allerdings neben dem Elastase-Inhibitor auch ein Plasmin-Inhibitor oder ein Plasmin-Aktivator-Inhibitor verwendet, was ebenfalls zur besseren Kontrolle der Lyse der Resorption und somit der Wundheilung beiträgt. Bevorzugte Plasmin-Inhibitoren oder Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren sind v.a. Aprotinin, aber auch  $\alpha_2$ -Makroglobulin,  $\alpha_1$ -Antitrypsin,  $\epsilon$ -Amino-Caprone, Tranexamsäure oder Mischungen dieser Substanzen. Obwohl vereinzelt Autoren auch z.B.  $\alpha_1$ -Antitrypsin gewisse Wirkungen auf Elastase zugeschrieben haben, werden die hier erwähnten Substanzen als Plasmin- bzw. Plasminogen-Aktivatoren angesehen, da dies die primäre Aktivität ist, die diese Substanzen auf dem vorliegenden Gebiet aufweisen. Dies gilt daher selbstverständlich auch für die Zwecke der vorliegenden Erfindung. Des weiteren können auch anti-adhäsive Zusätze, z.B. Hyaluronsäure, enthalten sein.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Gewebeklebers besteht darin, ein Antibiotikum im Kleber vorzusehen, wie bereits in der AT-B-369 990 vorgeschlagen worden ist. Besonders bevorzugte Antibiotika sind dabei ausgewählt aus der



Gruppe Aminoglycoside, Betalactame, Polypeptide, Fosfomycin, Tetracycline oder Mischungen davon. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegt das Antibiotikum in Form eines schwerlöslichen Derivats vor.

Bevorzugterweise wird im erfindungsgemäßen Gewebekleber auch Faktor XIII vorgesehen, so daß die innere Festigkeit des Clots und die Stärke und Haltbarkeit der Klebung positiv beeinflusst werden. Faktor XIII wird dafür vorzugsweise in einer Menge von 1-50 Einheiten/ml, vorzugsweise um 10 E/ml, verwendet. In Bezug auf Fibrinogen liegt Faktor XIII vorzugsweise in einer Mindestkonzentration von 0,001 E/mg Fibrinogen, insbesondere zumindest 0,1 E/mg Fibrinogen vor. Je nach Klebungsart oder Gewebetyp kann aber die optimale Faktor XIII-Konzentration von jedem Fachmann leicht optimiert werden. Ist ein Antibiotikum im Gewebekleber vorhanden, so empfiehlt es sich grundsätzlich, etwas mehr Faktor XIII vorzusehen (vgl. AT-B-369 990).

Bevorzugterweise ist der erfindungsgemäße Gewebekleber frei von kininogenen Proteinen (wie z.B. Kallikrein, etc.), wodurch störende Nebenreaktionen von vornherein unterbunden werden können.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird der erfindungsgemäße Gewebekleber in Kombination mit einer festen Oberfläche als Vlies vorgelegt, womit v.a. für großflächige Wunden ein optimaler Wundverschluß und eine optimale Abdeckung erzielt wird. Beispiele derartiger Vliese sind in der AT-B 374 367 genannt. Die feste Oberfläche des Vlieses ist daher bevorzugterweise eine Kollagen-, Gelatine- oder eine Polysaccharid-Oberfläche, wobei durchaus weitere medizinisch geeignete Oberflächen, die auch gegebenenfalls für den speziellen Verwendungszweck imprägniert sein können, verwendet werden können.

Es hat sich gezeigt, daß erfindungsgemäß mit dem Gewebekleber, enthaltend einen Elastase-Inhibitor, sogar in einem Milieu mit hoher fibrinolytischer Aktivität für einen Zeitraum von wenigstens 10 Stunden, vorzugsweise 15 Stunden, eine Lysebeständigkeit erzielt werden kann. Lysebeständig bedeutet gemäß der vorliegenden Erfindung, daß ein entsprechender Fibrinclot innerhalb

eines bestimmten Zeitraumes nicht abgebaut wird, also bestehen bleibt. Die Bestimmung der Lysebeständigkeit erfolgt beispielsweise durch eine photometrische Messung in Abhängigkeit von der Zeit. Ein bevorzugter Gewebekleber gemäß der vorliegenden Erfindung weist daher eine Lysebeständigkeit von wenigstens 10 Stunden, vorzugsweise wenigstens 15 Stunden, in einem Milieu hoher fibrinolytischer Aktivität auf. Unter "hoher fibrinolytischer Aktivität" wird beispielsweise eine Plasminaktivität verstanden, die über dem physiologischen Plasmin-Potential liegt. Das fibrinolytische Potential kann beispielsweise durch die Plasminogen-Konzentration ausgedrückt werden (siehe z.B. Henriksson et al., Thrombosis Research 16: 301-312; 1979) Diese Eigenschaft der Lysebeständigkeit kann von jedem Fachmann durch einen einfachen Test, wie in den Beispielen beschrieben, überprüft werden.

Bei der Applikation liegt der erfindungsgemäße Gewebekleber vorzugsweise in Lösung vor, zur Lagerung empfiehlt sich aber entweder das Tieffrieren der Lösung, so daß der erfindungsgemäße Gewebekleber in tiefgefrorener Form vorliegt, oder das Lyophilisieren des Klebers, also das Vorsehen in lyophilisierter Form. Unter "lyophilisierter Form" wird selbstverständlich nur eine durch Gefriertrocknung haltbar gemachte Gewebekleberpräparation verstanden, die bei anschließender Rekonstitution nahezu vollständig (d.h. zu zumindest 80%) innerhalb von wenigen Minuten bei 37°C rekonstituiert werden kann.

Der erfindungsgemäße Kleber liegt vorteilhafterweise in virusinaktivierter Form vor.

Diese Inaktivierungsbehandlung wird vorzugsweise mit einer Tensid- und/oder Hitzebehandlung gewährleistet, beispielsweise durch eine Hitzebehandlung in festem Zustand, insbesondere eine Dampfbehandlung gemäß der EP-0 159 311, oder der EP-0 519 901 oder der EP-0 674 531.

Weitere Behandlungen zur Inaktivierung von Viren umfassen auch die Behandlung mit chemischen oder chemisch/physikalischen Methoden, z.B. mit chaotropen Stoffen gemäß der WO94/13329, der DE 44 34 538 oder der EP-0 131 740 (Lösungsmittel) oder die

Photoinaktivierung.

Die Nanofiltration stellt ebenfalls ein bevorzugtes Verfahren zur Abreicherung von Viren im Rahmen der vorliegenden Erfindung dar.

Die erfindungsgemäß zugesetzten Elastase-Inhibitoren können gemäß einer bevorzugten Ausführungsform auch rekombinanten Ursprungs sein.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiters ein Gewebeklebersystem, welches als eine Komponente einen erfindungsgemäßen Gewebekleber, enthaltend einen Elastase-Inhibitor, umfaßt.

Das erfindungsgemäße Gewebeklebersystem enthält in der Regel als weitere Komponente eine Thrombin-Komponente, in welcher Thrombin entweder in flüssiger Form oder als rekonstituierbares Lyophilisat vorliegt, wobei die Thrombin-Komponente beim Klebeeinsatz je nach Anwendungsgebiet unterschiedlich konzentriert sein kann.

Ein Gewebeklebersystem, welches ebenfalls unter die vorliegende Erfindung fällt, zeichnet sich dadurch aus, daß es eine Fibrinogen-Komponente und eine davon getrennte Komponente umfaßt, die einen Elastase-Inhibitor enthält. In der Regel ist es jedoch günstig, die Fibrinolyse-Inhibitor-Komponente in der Fibrinogen-Komponente vorzusehen (s. AT-B-359 652 und 359 653). Durch geeignete Applikationsvorrichtungen kann aber die Inhibitor-Komponente auch getrennt von der Fibrinogen-Komponente zugeführt werden. Vorzugsweise enthält die Komponente, die einen Elastase-Inhibitor enthält, auch gleichzeitig Thrombin, wobei diese Komponente wiederum entweder als Lyophilisat oder als (ggf. tiefgefrorene) Lösung zur Verfügung gestellt werden kann.

Die erfindungsgemäßen Gewebeklebersysteme umfassen weiters geeignete Applikationsvorrichtungen für die Systemkomponente(n). Insbesondere haben sich dabei Doppelspritzensysteme, wie in den EP 0 037 393, EP 0 210 160 oder EP 0 292 472, oder aber Applikationsvorrichtungen wie in den EP 0 315 322 oder EP 0 669 100 beschrieben, bewährt. Mit diesen speziellen Applikationsvorrich-



tungen kann auch diejenige Ausführungsform, bei welcher der Inhibitor in der Thrombin-Komponente appliziert wird, verlässliche Klebeergebnisse liefern.

Der vorliegende Kleber ist für alle bisher bekannten Applikationsmöglichkeiten der Fibrinkleber geeignet. Er hat sich aber besonders bei der Klebung in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität bewährt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch die Verwendung des erfindungsgemäßen Gewebeklebers bzw. eines erfindungsgemäßen Gewebeklebersystems zur Herstellung einer Präparation bzw. einer Applikationsvorrichtung zur Anwendung in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität, insbesondere in der Urologie. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiters ein Verfahren zur Anwendung eines erfindungsgemäßen Gewebeklebers oder eines erfindungsgemäßen Gewebeklebersystems in der Chirurgie in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität, insbesondere in der Urologie.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele und der Zeichnungsfiguren, auf die sie jedoch nicht eingeschränkt werden soll, näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1: die Abnahme der Extinktion entsprechend einer zunehmenden Lyse des Clots

- a) Fibrinkleber ohne Aprotinin
- b) Fibrinkleber mit Aprotinin (1000 U/ml)
- c) Fibrinkleber mit Alpha1-PI (0,01 U/ml)
- d) Fibrinkleber mit Alpha1-PI (0,001 U/ml)
- e) Fibrinkleber mit Alpha1-PI (0,0001 U/ml);

Fig. 2: die Abnahme der Extinktion entsprechend einer zunehmenden Lyse des Clots

- a) Fibrinkleber mit Aprotinin (1000 U/ml)
- b) Fibrinkleber mit Eglin (1 µg/ml)
- c) Fibrinkleber ohne Aprotinin;

Fig. 3: das Ausmaß des "Rebleedings" ausgedrückt durch Gewichtszunahme von vorgewogenen Tupfen in hyperfibrinolytischem Milieu, welches durch Infusion von t-PA induziert wurde; und

Fig. 4: das Ausmaß des "Rebleedings" ausgedrückt durch Gewichtszunahme von vorgewogenen Tupfen in Milieu mit normaler fibrinolytischer Aktivität, also ohne t-PA Infusion.

#### Beispiele:

**1. In vitro-Test zur Untersuchung der Fibrinolyse-inhibierenden Wirkung des erfindungsgemäßen Gewebeklebers (derzeit nach Ansicht der Anmelderin der beste Weg zur Ausführung der Erfindung)**

In diesem Beispiel wird die Blockade der Lyse eines Gewebekleberclots mittels Eglin oder  $\alpha_1$ -Antiprotease gezeigt. Dabei wird der Gewebekleber STIM3 (IMMUNO AG, Wien, AT) (enthaltend 70 mg Fibrinogen/ml) in Wasser gelöst und anschließend mit einer 0,9 M NaCl-Lösung 1:6 verdünnt.

Diese Gewebekleberlösung wird mit einer in 40 mM  $\text{CaCl}_2$  gelösten und anschließend mit einer 40 mM  $\text{CaCl}_2$ /0,9 M NaCl (1:5)-Lösung auf 0,1 E/ml verdünnte Thrombin-Lösung im Verhältnis 1:1 gemischt und auf eine Mikroplatte pipettiert, wobei 100  $\mu\text{l}$ /well vorgesehen werden.

Verschiedene Konzentrationen der Inhibitoren wurden in jeweils 5  $\mu\text{l}$  dem Gewebekleber zugesetzt (Eglin 1-100  $\mu\text{g/ml}$ ,  $\alpha_1$ -Antiprotase 0,01-1 E/ml).

Zum Aushärten des Klebers wurde die Mikrotiterplatte ca. 1,5 Stunden bei 37°C inkubiert. Die entsprechenden Lysereagenzien (a: zellfreier Überstand aus Leukozytenhomogenat (3x Einfrieren/Auftauen) von 500 000 Leukozyten/ $\mu\text{l}$ ; b: t-PA 2mg/ml als Positivkontrolle; NaCl 0,9% als Negativkontrolle) wurden dann auf die Gerinnsel pipettiert (100  $\mu\text{l}$ /well). Anschließend wurden die Mikrotiterwells im Plattenphotometer bei 37°C bei einer Wellenlänge von 405 nm kinetisch über Nacht 60x900 s im Photometer SLT 340 ATTC gemessen. Die Ergebnisse sind in den Fig. 1 und 2 dar-

gestellt, wobei die Abnahme der Extinktion der zunehmenden Lyse des Clots entspricht.

Es zeigte sich, daß sowohl mit  $\geq 1 \mu\text{g}$  Eglin/ml als auch mit  $\geq 0,01 \text{ E } \alpha_1$ -Antiprotease/ml es möglich ist, die im Versuch innerhalb von 15 Stunden ablaufende Lyse des Fibrinclots zu verhindern, was einerseits auf die zentrale Rolle von Leukozytenproteasen für den Abbau des Fibrinclots schließen läßt und die ausgezeichnete Wirkung der erfindungsgemäßen Elastase-Inhibitoren auf die Verhinderung dieser Lyse zeigt.

## **2. In vivo-Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Elastase-Inhibitoren**

Zur Bestimmung der Bedeutung von Leukozyten-Proteasen, insbesondere Elastase-Inhibitoren, im Rahmen der vorliegenden Erfindung, wurden zur Veranschaulichung der Blutstillung mittels Gewebekleber sowohl die Wirkung des erfindungsgemäßen Klebers in hyperfibrinolytischen Systemen als auch bei normaler fibrinolytischer Aktivität getestet und mit Klebern ohne Inhibitoren bzw. mit einem Kleber, welcher nur Aprotinin als Plasmin-Inhibitor beinhaltet, verglichen.

### **2.a) Hyperfibrinolyse**

Anaesthesierte Kaninchen (2-3 kg) wurden heparinisiert (4000 E/kg). Eine halbe Stunde danach wurde ein Teil des rechten Leberlappens geklemmt und partiell distal von der Klemme reseziert. Blutungen aus größeren Gefäßen wurden mittels Elektrokoagulation gestoppt und die restliche diffuse Blutung durch Aufbringung von Gewebekleber (max. 4 ml) innerhalb von 200 Sekunden versiegelt. 10 Minuten danach wurde mit der Infusion von t-PA (700 E/kg/h) begonnen und für 2 Stunden das Ausmaß des "Rebleeding" bestimmt, indem die Gewichtszunahme von vorgewogenen Tupfern gemessen wurde.

Dabei wurden 3 verschiedene Gewebekleber getestet.

a) Gewebekleber (STIM3) mit Aprotinin (3000 E/ml) als

### Negativkontrolle

- b) Gewebekleber (STIM3) ohne Aprotinin als Positivkontrolle
- c) Gewebekleber (STIM3) ohne Aprotinin mit Eglin (10 µg/ml);  
erfindungsgemäßer Kleber

Diese Kleber wurden verblindet und mittels einer Duploject®-Spritze (Firma IMMUNO, Wien, AT) appliziert.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Figur 3 dargestellt.

### 2.b) Normale fibrinolytische Aktivität

Zusätzlich zum Hyperfibrinolysemodell wurden auch noch gleiche Versuche ohne t-PA-Infusion unternommen, jedoch mit verlängerter Beobachtungszeit von 4 Stunden. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Figur 4 dargestellt.

Es zeigte sich, daß sowohl im Hyperfibrinolyse-Modell als auch bei der normalen Fibrinolyse ein gegenüber herkömmlichen Klebern verringertes "Rebleeding" ermöglicht wird, welches v.a. bei längeren Lysezeiten auch gegenüber Aprotinin verbesserte Eigenschaften aufweist.

Diese Ergebnisse belegen die ausgezeichneten Wirkungen der erfindungsgemäßen Gewebekleber, mit welchen eine frühzeitige Lyse des Fibrinklebers verhindert werden kann, womit erneute Blutungen ("Rebleedings") auch in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität hintangehalten werden können.

## P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen, dadurch gekennzeichnet, daß er einen zugesetzten Elastase-Inhibitor enthält.
2. Gewebekleber nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Elastase-Inhibitor ausgewählt ist aus der Gruppe Eglin, Elastase- $\alpha$ 1-Proteinase-Inhibitor,  $\alpha$ <sub>1</sub>-Antiprotease, Leukozytenprotease-Inhibitor, Elafin oder Mischungen davon.
3. Gewebekleber nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Leukozytenprotease-Inhibitor als Leukozytenfraktion, insbesondere als eine von Granulozyten abgeleitete Fraktion, zur Verfügung gestellt wird.
4. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß er ausschließlich aus menschlichen Proteinen zusammengesetzt ist.
5. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß er ausschließlich aus menschlichen Blut- oder Plasmaproteinen zusammengesetzt ist.
6. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Elastase-Inhibitor in einem Mengenverhältnis von 1:100 bis 1:150 000, bevorzugt 1:500 bis 1:110 000, bezogen auf mg Fibrinogen enthalten ist
7. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens  $10^{-6}$  E Elastase-Inhibitor pro g Fibrinogen, vorzugsweise zwischen  $10^{-3}$  und 10 E/g Fibrinogen enthalten sind.
8. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß er Plasminogen in einer Menge von zumindest 0,0001 mg/mg Fibrinogen, vorzugsweise zumindest 0,001, am meisten bevorzugt mehr als 0,01 enthält.

9. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß er kein Plasminogen enthält.
10. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß er weiters einen Plasmin-Inhibitor oder einen Plasmin-Aktivator-Inhibitor, enthält, welcher vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe Aprotinin,  $\alpha_2$ -Makroglobulin,  $\alpha_1$ -Antitrypsin,  $\epsilon$ -Aminocapronsäure, Tranexamsäure oder Mischungen davon.
11. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Antibiotikum enthält, welches vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe Aminoglycoside, Betalactame, Polypeptide, Fosfomycin, Tetracycline oder Mischungen davon.
12. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß er Faktor XIII, vorzugsweise in einer Menge von zumindest 0,001 E/mg Fibrinogen, besonders bevorzugt zumindest 0,1 E/mg enthält.
13. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß er frei von kininogenen Proteinen ist.
14. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß er in Kombination mit einer festen Oberfläche als Vlies vorliegt.
15. Gewebekleber nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die feste Oberfläche eine Kollagen-, Gelatine-, oder Polysaccharid-Oberfläche ist.
16. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß er in einem Millieu mit hoher fibrinolytischer Aktivität für einen Zeitraum von wenigstens 10 Stunden, vorzugsweise wenigstens 15 Stunden, lysebeständig ist.
17. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß er lyophilisiert ist.

18. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß er in Lösung vorliegt.

19. Gewebekleber nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung tiefgefroren ist.

20. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß er in virusinaktivierter Form vorliegt.

21. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Elastase-Inhibitor rekombinanten Ursprungs ist.

22. Gewebekleber-System, dadurch gekennzeichnet, daß es als eine Komponente einen Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 21 umfaßt.

23. Gewebekleber-System nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es weiters eine Komponente, die Thrombin und gegebenenfalls Calcium enthält, umfaßt.

24. Gewebekleber-System, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Fibrinogen-Komponente und eine Komponente umfaßt, die einen Elastase-Inhibitor enthält.

25. Gewebekleber-System nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente, die einen Elastase-Inhibitor enthält, Thrombin enthält.

26. Gewebekleber-System nach einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß es weiters eine Applikationsvorrichtung für die System-Komponente(n) umfaßt, insbesondere ein Doppelspritzen-System.

27. Verwendung eines Gewebeklebers nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung einer Präparation zur Anwendung in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität, insbesondere in der Urologie.

28. Verwendung eines Gewebekleber-Systems nach einem der Ansprüche 22 bis 26 zur Herstellung einer Appliationsvorrichtung zur Anwendung in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität, insbesondere in der Urologie.



1 / 4

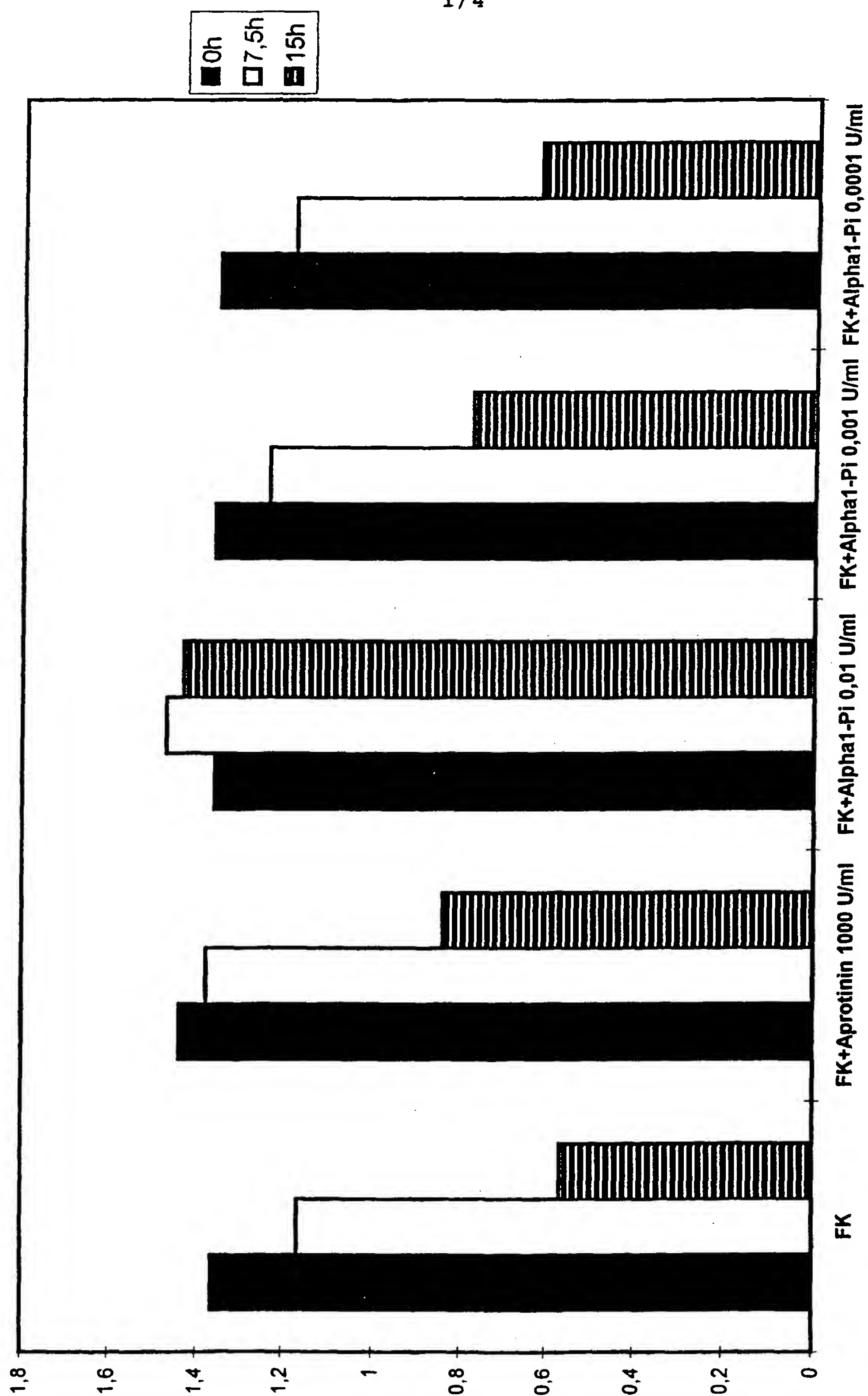


Fig.1



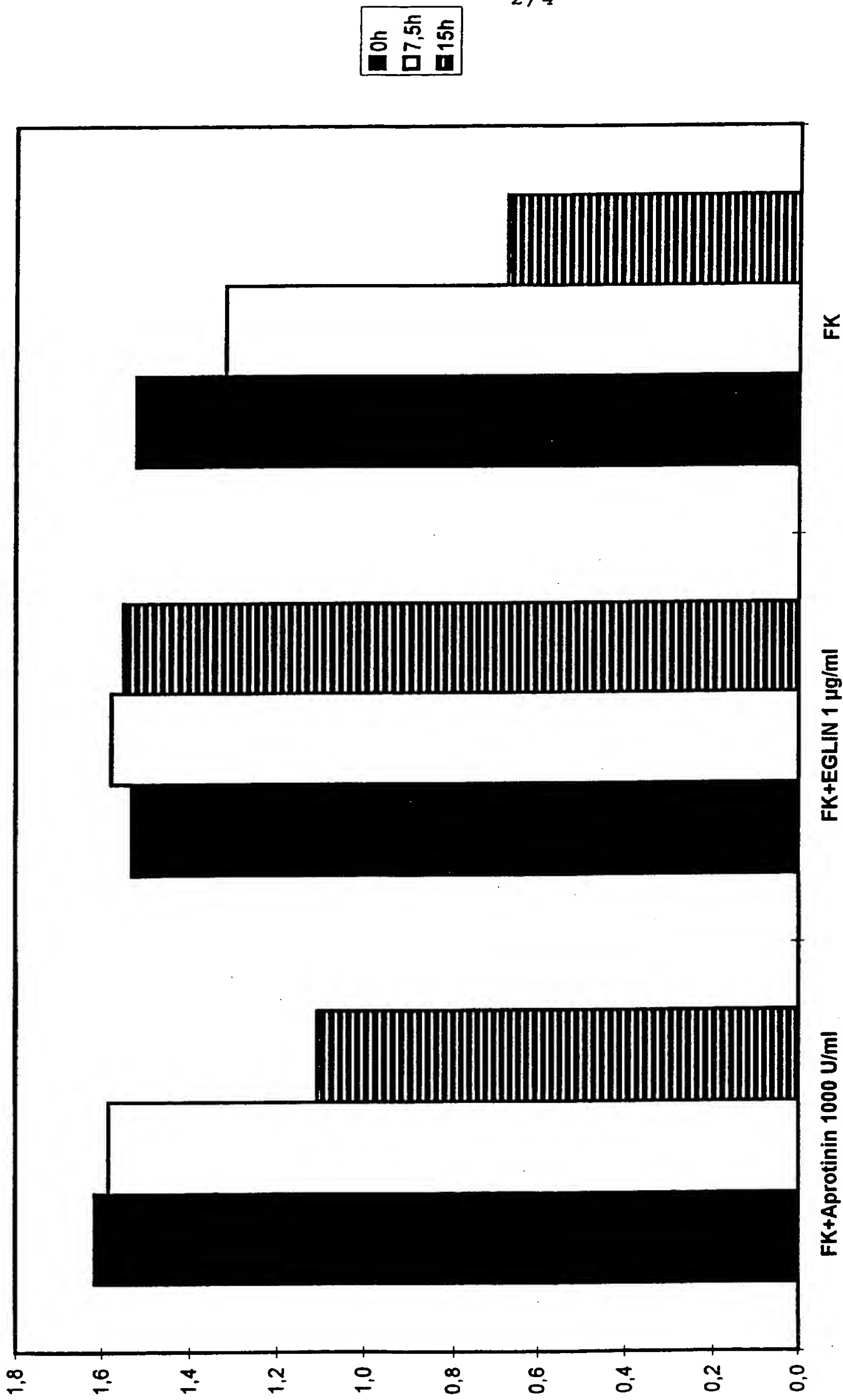


Fig. 2



**Blutverlust nach Leberlappenresection nach Verwendung von  
FK mit / ohne Eglin (Phase 3, t-PA)**  
(Mittelwerte  $\pm$  STD)

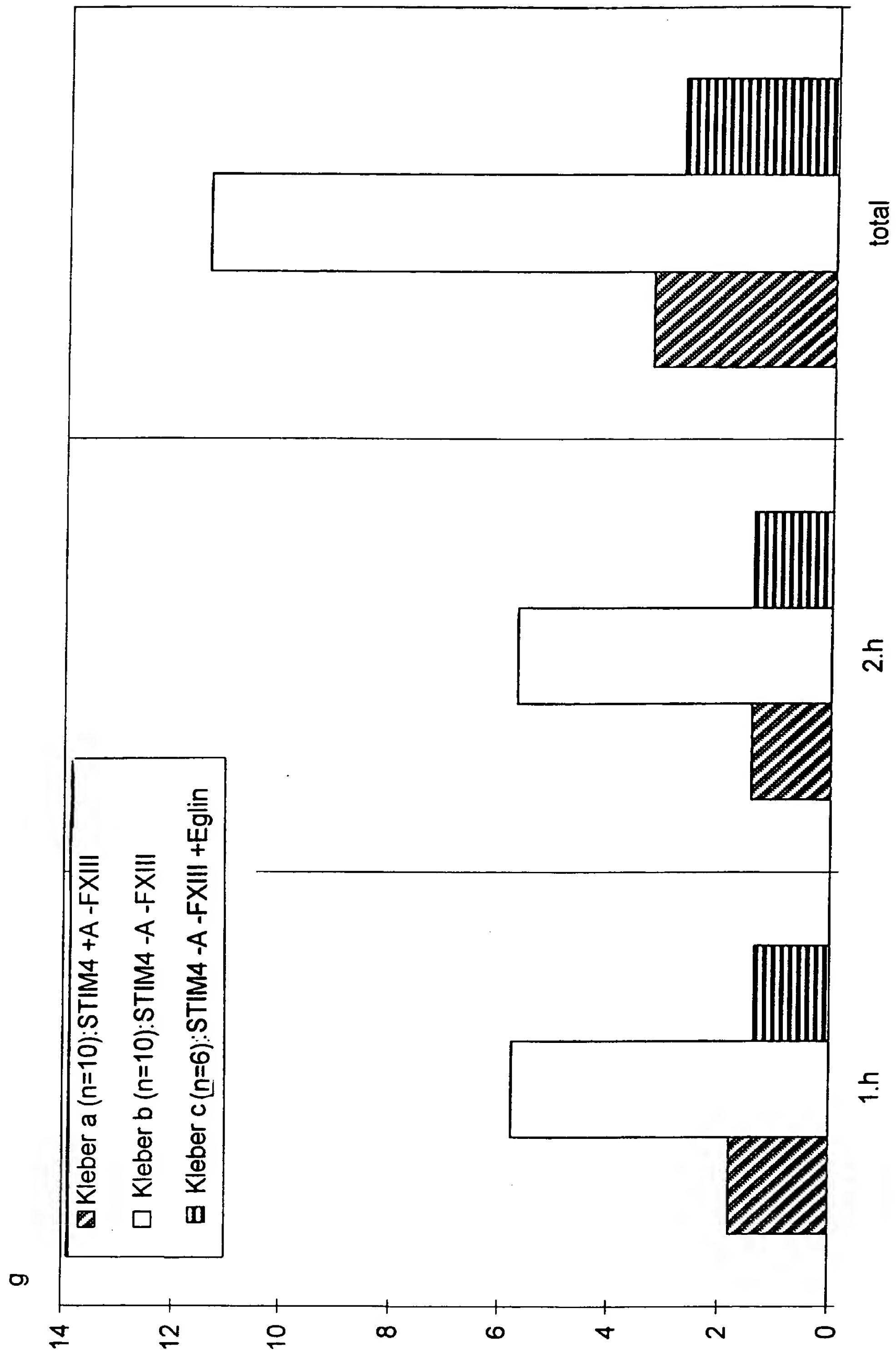


Fig.3



**Blutverlust nach Leberlappenresection nach Verwendung von  
FK mit / ohne Eglin  
(Mittelwert  $\pm$  STD)**

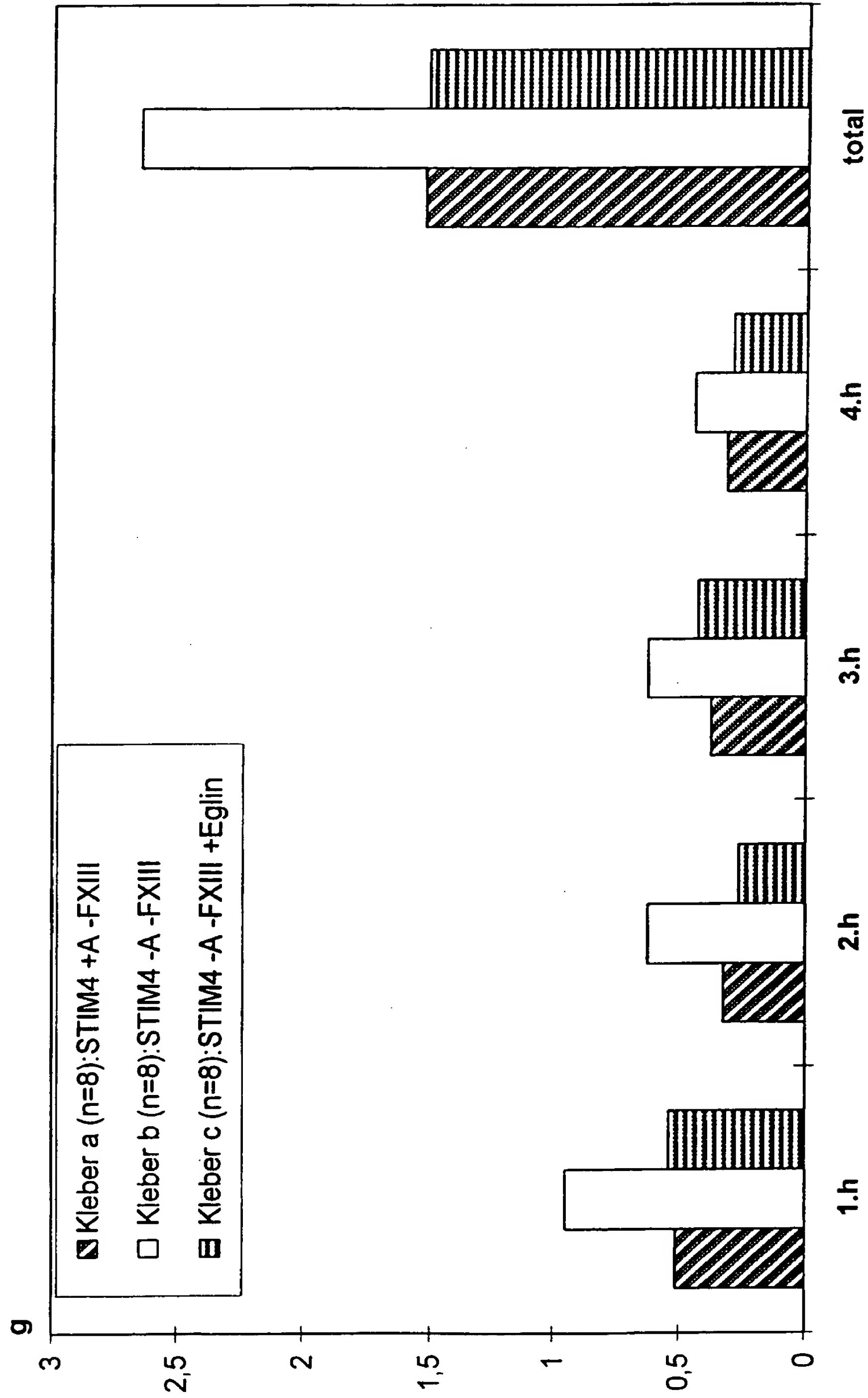


Fig.4

